

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

На правах рукописи

СЛОБОДСКАЯ НЕЛЛИ СТЕФАНОВНА

РОЛЬ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА В ВОЗНИКНОВЕНИИ АЛЛЕРГИИ
К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА И ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПОТОМСТВА

14, 00.16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских
наук

Минск – 1993

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте и Гомельском государственном медицинском институте.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Ю. И. БАНДАЖЕВСКИЙ

Научный консультант:

кандидат медицинских наук А. И. ПАЛЬЦЕВА

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В. С. МАКАРЕНКО

кандидат медицинских наук Н. А. ГРИГОРОВИЧ

Ведущая организация: Белорусский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови.

Защита диссертации состоится 21 декабря 1993 г., в 14.00 час. на заседании специализированного совета К 077.01.04 в Минском медицинском институте (220798, Минск, пр. Дзержинского 83).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского медицинского института (220798, Минск, пр. Дзержинского 83).

Автореферат разослан 20 ноября 1993 г..

Ученый секретарь

специализированного совета

доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Кравцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

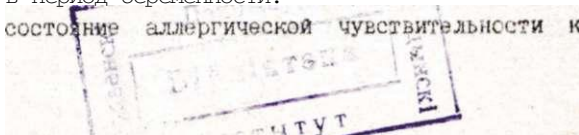
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. В настоящее время остро стоит проблема профилактики и лечения детских болезней. Одно из главных мест среди заболеваний детского возраста занимают аллергические болезни. По данным ВОЗ у 152 детей земного шара имеются проявления аллергии (Потемкина А. М., 1990). Отмечается постоянный рост этих заболеваний. Это связывают с загрязнением окружающей среды отходами промышленных предприятий, широким применением лекарственных средств, сывороток, вакцин, употреблением в пищу химически загрязненных сельскохозяйственных продуктов, синтетических красителей и добавок. Все чаще проявления аллергии наблюдаются у новорожденных детей, нередко у них регистрируется поливалентная сенсибилизация. Главное место при этом занимает пищевая аллергия. Отмечается нелероносимость к таким распространенным продуктам, как коровье молоко. Определяется целый ряд причин, вызывающих данное состояние. В частности отмечают, что в возникновении аллергии у детей первого года жизни к белку коровьего молока основную роль играет внутриутробная сенсибилизация указанным агентом (Гмошинская М. В. с соавт., 1991; Юнге И. А. с соавт., 1991). Решающую роль при этом играют патология самой беременности, инфекционные и вирусные заболевания матери, а также употребление ею в больших количествах продуктов, содержащих облигатные аллергены (Гмошинская М. В. с соавт., 1991). Однако, до настоящего времени причины возникновения аллергии к белку коровьего молока, а также патогенез данного состояния изучены явно недостаточно.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение роли материнского организма в возникновении аллергии к белку коровьего молока и возникновения осложнений, связанных с ней у потомства.

При этом были поставлены следующие задачи:

1. Изучить аллергическую настроенность к белку коровьего молока с помощью теста дегрануляции тучных клеток, а также состояние печени с помощью биохимических и морфологических методов исследования у потомства беспородных белых крыс, получавших пирогенал в период беременности.

2. Изучить состояние аллергической чувствительности к



белку коровьего молока у новорожденных детей, а также состояние печени с помощью биохимических тестов.

В связи с этим в работе предусматривается два раздела: экспериментальный и **клинический**.

Первый раздел (**экспериментальный**) посвящен моделированию **нарушений** иммунитета у экспериментальных животных с последующим изучением у них реакции на белок коровьего молока и состояния печени. Для этого использовались беспородные белые крысы, обладающие **гемохориальным** типом **плацентарного** кровообращения, наиболее близким к человеку, и небольшим сроком беременности.

Второй раздел (**клинический**) связан с изучением влияния материнского организма на чувствительность к белку коровьего молока, а также определения состояния печени с помощью биохимических методов у новорожденных. Для этого было обследовано 86 пар новорожденных детей и их **матерей**.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. Впервые показана зависимость возникновения аллергии к белку коровьего **молока** у потомства экспериментальных животных от **нарушения** иммунитета, обусловленного введением бактериального **липолидисахарида пирогенала** в период беременности. Отмечено, что при моделировании сенсибилизации к указанному агенту у потомства самок, получавших **пирогенал** во время беременности, наиболее эффективным является сочетание парентерального и **перорального** путей воздействия. Показано, что **аллергическая** настроенность к белку коровьего молока у новорожденных детей, а также у потомства экспериментальных животных в большинстве случаев сопровождается повреждением печени. Отмечена **тесная** связь между развитием атопии у матери и ребенка, при этом впервые показано то, что новорожденные сразу же после рождения обладают аллергической **настроенностью** к белку коровьего молока.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. В результате проведенных исследований определена ведущая роль материнского организма в возникновении аллергии к **белку** коровьего молока у потомства. Это может выражаться в виде трансплацентарной передачи этого свойства, тогда, когда ребенок уже рождается с ярко выраженной настроенностью к указанному агенту, а также в **индукции врожденных** нарушений системы иммунитета. Выявлена тесная связь между внутриутробной инфекцией и связанной с ней эндотоксемией матери и плода, нарушением иммунитета и возникновением **аллер-**

гии к широко распространенному пищевому агенту - белку коровьего молока у потомства. Полученные данные позволяют сделать заключение о необходимости определения состояния аллергической настроенности к белку коровьего молока у новорожденных детей и их матерей, а в случае положительных проб и определения функции печени с целью предупреждения выраженных аллергических реакций и их осложнений. В связи с тем, что в период беременности на фоне внутриутробной инфекции может происходить сенсibilизация матери и плода белком коровьего молока, целесообразным является разработка мероприятий по **корректированию** диеты беременной женщины.

ОСНОВНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ, ВНОСИМОЕ НА ЗАЩИТУ. Аллергическая настроенность к белку **коровьего** молока в **постнатальном** онтогенезе зависит от аллергической настроенности материнского организма к данному агенту, от состояния иммунологических взаимоотношений в системе **мать-плод** и формирующейся иммунной системы.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Работа докладывалась на 6-й Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов "Наука - практике", 1990г., научно-практической конференции ГГМИ, 1991г., 5-м съезде Белорусского научного медицинского общества акушеров-гинекологов и неонатологов, 1991г.. Внутренняя апробация проходила на межкафедральном **заседании** Гомельского медицинского института 15 апреля 1992г..

ПУБЛИКАЦИИ. По данной работе опубликовано 5 работ, 3 из них в центральных журналах.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ. Работа изложена на 85 страницах, включая восемь таблиц и три фотографии. Состоит из **введения**, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов **исследования**, заключения и **выводов**. Библиография включает 142 источника, из **них** 84 отечественных и 58 за-

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы 33 беременные самки **беспородных** белых крыс массой тела 200-250 граммов. Первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во **влагалищных** мазках. **Животные** содержались в условиях **вивария**. 20 самок вошли в состав опытной группы и получили однократно **внутри-**

вечные инъекции бактериального липополисахарида пирогенала в дозе 1000-1500 мпд/кг на 11-й день беременности. Инъекции липополисахарида пирогенала на 11-й день беременности самкам крыс вызывают выраженные нарушения в системе мать-плод и формирования иммунитета в **постнатальном** онтогенезе (Бандажевский Ю. И., 1987). 13 самкам контрольной группы в этот же срок беременности вводили внутримышечно эквивалентное количество изотонического раствора хлорида натрия.

От самок опытной группы было получено потомство в количестве 168 особей, от самок контрольной группы - 86 особей. Для экспериментов на 45-е сутки со дня рождения было отобрано 60 животных опытной и 60 животных контрольной групп. В зависимости от условий содержания в период эксперимента животные опытной (а) и контрольной (б) групп были разбиты на четыре подгруппы каждая (табл. 1).

1- содержание в течение эксперимента (10 дней) на рационе с обычным для содержания в условиях вивария (Лоскутова З. Ф. , 1980) поступлением белка коровьего молока в виде творога;

2- двукратная парентеральная сенсibilизация с интервалом в 4 дня белковым аллергеном коровьего молока (**внутримышечные** инъекции по 0,1 мл - 150 РШ) при отсутствии перорального поступления последнего в период эксперимента;

3- двукратная парентеральная сенсibilизация с интервалом в 4 дня белковым аллергеном коровьего молока (**внутримышечные** инъекции по 0,1 мл - 150 РШ) с **пероральным** поступлением его в виде творога в принятом для рациона количестве в последние сутки перед забоем;

4- двукратная парентеральная сенсibilизация животных белковым аллергеном коровьего молока (**внутримышечные** инъекции по 0,1 мл - 150 РШ) на фоне **постоянного** в течение эксперимента перорального поступления его в виде творога в количестве, соответствующем нормативным показателям вивария.

На 10-й день эксперимента животные всех опытных и контрольных подгрупп были **декапитированы**.

Аллергическую настроенность к белку коровьего молока у всех животных вышеуказанных групп определяли **методом** непрямой **дегрануляции** тучных клеток. Принцип реакции заключается в том, что тучные клетки перитонеальной жидкости крыс способны связы-

Таблица 1

Условия проведения и количество животных в эксперименте

Условия содержания в период эксперимента	ОПЫТ (а) введение пирогенала на 11-й день беременности в дозе 1000-1500 мпд/кг		КОНТРОЛЬ (б) введение эквивалентного кол-ва физ. р-ра на 11-й 1 день беременности	
	№ подгруппы	кол-во животных	№ подгруппы	кол-во животных
Рацион с обычным для содержания в условиях вивария поступлением белка коровьего молока в виде творога	1	15	1	15
Двукратная парентеральная сенсibilизация с интервалом 4 дня белковым аллергеном коровьего молока (в/м инъекции по 0,1 мл 150 PNU)	2	15	2	15
Двукратная парентеральная сенсibilизация с интервалом 4 дня белковым аллергеном коровьего молока (в/м инъекции по 0,1 мл 150 PNU) + пероральное поступление творога в принятом для рациона количестве в последние сутки перед забоем	3	15	3	15
Двукратная парентеральная сенсibilизация с интервалом 4 дня белковым аллергеном коровьего молока (в/м инъекции по 0,1 мл 150 PNU) + пероральное поступление творога в количестве, соответствующем рациону вивария в течение эксперимента	4	15	4	15

вать IgE-антитела сыворотки крови больного, таким пассивным путем они сенсibilизируются к аллергену, добавление которого вызывает их дегрануляцию (Рошаль Е.И., 1986; Новиков Д.К., 1991). Используемый нами метод является достаточно точным и легко выполнимым как в эксперименте, так и в клинике.

У животных 4 подгруппы опытной и контрольной групп определяли количество лейкоцитов методом подсчета под микроскопом в камере Горяева и лейкоцитарную формулу в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе (Козловская Л.В., Николаев А.Ю., 1985; Меньшиков В.В., 1987).

Состояние печени животных оценивали у животных 3-й и 4-й групп, определяя активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови с помощью набора LASCHEMA-БИОТЕСТ. При этом проводили фиксацию кусочков ткани печени в 10% формалине с последующей заливкой их в парафин и приготовлением гистологических препаратов толщиной 5-8 мкм и окраской гематоксилином и эозином. Просмотр и описание гистологических препаратов осуществлен под микроскопом с увеличением 10+20.

Определяли белковый спектр крови опытных и контрольных животных 1 и 4 подгрупп методом электрофореза в агаровом геле.

Полученные результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики согласно критерия Стьюдента.

Клиническая часть работы проводилась на базе Гродненского родильного дома с традиционной системой обслуживания. Всего под нашим наблюдением находилось 86 пар матерей и их новорожденных детей с момента рождения до выписки из роддома. Катамнестическое наблюдение осуществлялось дома на 9-12 месяце жизни ребенка.

Для решения поставленных перед нами задач были использованы следующие методы исследования:

1. Клинический метод. Ежедневный осмотр детей, наблюдение за динамикой массы тела и температурой, оценка лабораторных данных.
2. Анализ состояния здоровья матери, характера течения беременности и родов, аллергологический анамнез, особенности диеты во время беременности.
3. Лабораторные исследования. Аллергическую настроен-

кость матери и ребенка к стандартному белковому аллергену коровьего молока определяли с помощью реакции **дегрануляции** тучных клеток (Рошаль Н.И. , 1986; Новиков Д. К. , 1991).

Состояние печени оценивали, определяя в сыворотке крови активность **аланинаминотрансферазы (АЛТ)** и **аспартатаминотрансферазы (АСТ)** с помощью наборов **ЛАСНЕМА-БИОТЕСТ**.

Кровь для исследования брали у матерей однократно перед родами, у детей кровь брали в родах из остатка пупочной вены.

Полученные результаты обрабатывались с помощью методов **вариационной** статистики согласно критерия **Стьюдента**.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ К ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ПОТОМСТВА БЕСПОРОДНЫХ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ **ЛИЮПОЛИСАХАРИДА ПИРОГЕНАЛА** В ПЕРИОД **БЕРЕМЕННОСТИ**, НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА

В результате проведенных исследований **выявлено**, что у **животных** опытной группы (**а**) (**введение** пирогенала на 11-й день беременности) при содержании на обычном рационе (**1а** группа) наблюдается достоверно повышенная, по сравнению с контролем, **аллергическая чувствительность** к белку коровьего молока (**табл. 2**).

Парентеральная же **сенсibilизация** опытных животных при отсутствии **перорального** поступления белка коровьего молока (**2а** группа) не вызвала отклонений по сравнению контролем в чувствительности животных к нему (**табл. 2**).

Парентеральная сенсibilизация опытных животных на фоне **перорального** поступления белка коровьего молока в последние сутки перед забоем (**3а** группа) вызвала достоверное **увеличение чувствительности** их к данному агенту по сравнению с контролем (**табл. 2**),

Парентеральная сенсibilизация опытных животных белком коровьего молока на фоне постоянного его **перорального** поступления (**4а** группа) вызвала выраженное увеличение **чувствительности** к нему, по сравнению с контролем (**табл. 2**).

При подсчете **количества** лейкоцитов и **лейкоцитарной формулы** у животных 4 группы опытной и контрольной подгрупп обнаружено достоверное увеличение количества **эозинофилов** у животных опытной группы (**табл. 3**).

Таблица 2

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ НАСТРОЕННОСТЬ
К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА У
ОПЫТНЫХ И КОНТРОЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

№ и название группы	Количество дегранулированных клеток (%)
1а (опытная)	13.30 + 1.70 *
1б (контрольная)	7.50 + 0.77
2а (опытная)	7.10 + 1.12
2б (контрольная)	8.38 + 1.50
3а (опытная)	9.50 + 1.43 *
3б (контрольная)	4.50 + 1.64
4а (опытная)	22.10 + 1.97 *
4б (контрольная)	15.17 + 2.30

* - $p < 0.05$

Таблица 3

КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ И ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА
У ЖИВОТНЫХ ПОДСЫТНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП

ГРУППА	Количество лейкоцитов $\times 10^9$ /л	Лейкоцитарная формула (%)				лимфоциты
		палочко- ядерные	сегменто- ядерные	эозинофилы	моноциты	
ОПЫТ	9,60 ± 0,50	2,30 ± 0,56	25,5 ± 2,50	5,50 ± 1,07 *	5,25 ± 1,26	62,88 ± 3,12
КОНТРОЛЬ	7,80 ± 0,30	1,50 ± 0,51	22,8 ± 3,06	0,33 ± 0,37	7,40 ± 0,74	68,60 ± 3,78

СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ПОТОМСТВА БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ПИРОГЕНАЛА, НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ БЕЛКА КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Активность АЛТ и АСТ в 3а группе (двукратная парентеральная сенсibilизация потомства животных, подвергшихся введению пирогенала на 11-й день беременности белком коровьего молока с пероральным поступлением его в последние сутки перед исследованием) была значительно выше, чем в контрольной подгруппе (табл. 4).

Активность этих же ферментов у животных 4а группы (двукратная парентеральная сенсibilизация белком коровьего молока потомства беспородных белых крыс, подвергшихся введению пирогенала на 11-й день беременности, белком коровьего молока на фоне постоянного поступления его перорально) достоверно ниже аналогичных контрольных показателей (табл. 4).

При гистологическом исследовании ткани печени крысят 3а группы обнаружены локальные очаги некроза гепатоцитов, зернистая и вакуольная дистрофия последних, дискомплексация клеточных балок, в перипортальных трактах скопления лимфогистiocитарных клеток.

При гистологическом исследовании ткани печени крысят 4а группы в большинстве случаев обнаружены выраженный некроз гепатоцитов, затрагивающий клеточные балки, в ряде случаев регистрируется коллапсирование печеночных долек, в сохранившихся гепатоцитах регистрируется зернистая и вакуольная дистрофия. В перипортальных трактах обнаружены скопления клеток лимфогистiocитарного ряда. В сохранившихся дольках отмечается гипертрофия гепатоцитов, особенно в периферических отделах.

Белковый спектр крови животных 1 и 4 опытных и контрольных подгрупп приведены в таблице 5.

Эксперименты, проведенные на беспородных белых крысах, приводят к мысли о том, что аллергия к белку коровьего молока при введении пирогенала в период беременности, развивается у половозрелого потомства в основном за счет нарушения формирования иммунной системы. А аллергические проявления к белку коровьего молока не специфичны и могут возникать к любому агенту-аллергену. Данный факт указывает на то, что внешнесредовые

Таблица 4

АКТИВНОСТЬ АЛАНИНАМИНО- И АСПАРТАТАМИНО-
ТРАНСФЕРАЗ У ЖИВОТНЫХ ОПЫТНЫХ И
КОНТРОЛЬНЫХ ПОДГРУПП

N и название группы	АКТИВНОСТЬ АЛТ	АКТИВНОСТЬ АСТ
	ммоль/л	ммоль/л
3а (опытная)	0.910 + 0.061 *	1.290 ± 0.051 *
3б (контр-ная)	0.640 + 0.080	0.780 + 0.083
4а (опытная)	0.510 + 0.028 *	1.050 + 0.029
4б (контр-ная)	0.720 + 0.081	1.080 + 0.035

* - $P < 0,05$

Таблица 4

АКТИВНОСТЬ АЛАНИНАМИНО- И АСПАРТАТАМИНО-
ТРАНСФЕРАЗ У ЖИВОТНЫХ ОПЫТНЫХ И
КОНТРОЛЬНЫХ ПОДГРУПП

N и название группы	I	АКТИВНОСТЬ АЛТ ММОЛЬ/Л	I	АКТИВНОСТЬ АСТ ММОЛЬ/Л
3а (опытная)	I	0.910 + 0.061 *	I	1.290 + 0.051 *
3б (контр-ная)	I	0.640 + 0.080	I	0.780 + 0.083
4а (опытная)	I	0.510 + 0.028 *	I	1.050 + 0.029
4б (контр-ная)	I	0.720 + 0.081	I	1.080 + 0.035

Таблица 5

БЕЛКОВЫЙ СПЕКТР КРОВИ ГОДОЛЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ (В х)

N группы	ГЛОБУЛИНЫ (%)				АЛЬБУМИНЫ	ГЛОБУЛИНЫ	А/Г коэффициент
	альфа-1	альфа-2	бета	гамма	(%)	(%) суммарно	
1а (опыт)	8.36±0.67	5.52±1.07	15.80±1.44	7.69±0.56	62.52±3.21	37,48±3.21	1.87±0.24
1б (контроль)	6.00±0.53	3.23±0.71	14.06±1.50	7.91±0.93	69.23±2.72	31.34±2.59	2.34±0.24
4а (опыт после им- мунизации и кормле- ния творо- гом)	6.85±0.81	4.50±0.54	17.49±0.70	5.44±0.67	65.94±2.12	34.42±2.00	1.98±0.14
4б (конт- роль после иммуниза- ции и кор- мления творогом)	5.57±0.54	2.71±0.33	16.91±0.98	4.80±0.44	69.86±1.50	30.14±1.50	2.39±0.19

агенты в период **беременности**, возможно, нарушают у плода формирование **Т-супрессорного** звена иммунной системы.

В период беременности практически не происходит **сенсibilизация** материнского организма белком коровьего **молока**, хотя в состав **ИХ** пищевого рациона входит творог, содержащий его. Следует отметить, что пероральное поступление **указанного** аллергена, вызывает более выраженную **сенсibilизацию** организма по сравнению с парентеральным **введением**. Наиболее эффективным является сочетанное воздействие. Следствием выраженной аллергической настроенности в ответ на белок коровьего молока при **пероральном поступлении** является **изменение** активности **аминотрансфераз** в сыворотке крови. Если это воздействие кратковременное, то наступает повышение их активности, указывающее на острый воспалительный процесс в печени, что подтверждается результатами гистологического исследования. Если же воздействие длительное, то активность **аминотрансфераз** падает, что свидетельствует о дистрофических процессах, **происходящих** в печени. При гистологическом исследовании регистрируется **гибель** большого количества гепатоцитов, в ряде случаев **приводящая** к коллапсу **долек**.

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ К БЕЛКУ КОРОВЬЕГО МОЛОКА И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ИХ МАТЕРЕЙ

В результате проведенных исследований было **выявлено**, что все родильницы в период **беременности** находились под наблюдением акушеров-гинекологов. Их **средний** возраст составил **24,6-0,5** года (**от 18 до 37 лет**). У 34 из 86 матерей течение беременности было **неосложненным**, у 52 беременность протекала с осложнениями или на фоне **неблагоприятного** соматического статуса (табл. 6). Дети родились в срок на 39-41 неделе **беременности**. Обследовано 52 мальчика и 34 девочки. Данные о физическом развитии новорожденных отображены в таблице 7. **Ранний неонатальный** период не у всех детей протекал **благоприятно**. Спектр болезней адаптации у новорожденных представлен в таблице 8.

Положительная реакция на аллерген коровьего молока регистрировалась у 32 матерей (**37,2 %**) и у 49 новорожденных (**56,98 %**). У 29 из 32 матерей (**90,6%**) с аллергией к белку коровьего молока рождались дети с аналогичной реакцией. У 20 младенцев (**20,20%**) выявлена положительная реакция дегрануляции тучных клеток при отрицательных ее **значениях** у матерей. Анам-

Таблица 6

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Течение беременности	I	количество	I
I. Нормальное течение беременности	I	34	I 39.5
II. Осложненное течение беременности	I	52	I 60.5
1. Токсикоз I половины	I	12	I 14.0
2. Токсикоз II половины	I	15	I 17.4
3. Угроза прерывания	I	14	I 16.3
4. Половой инфантилизм	I	16	I 18.6
5. Гиперплазия щитовидной железы	I	4	I 4.70
6. Ожирение	I	5	I 5.80
7. Воспалительные заболевания женской половой сферы	I	2	I 2.3
8. Соматические заболевания	I	6	I 7
9. Отягощенный аллергологический анамнез	I	6	I 7

Таблица 7

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

N	Масса тела в граммах	Длина в см	Массо-ростовой показатель	Окружность головы в см	Апгар
66	3511. 0 + 45.30	53.10 + 0.28	65. 80 + 0. 80	35. 40 ± 0.10	7. 80 ± 0. 08

Таблица 8

ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У
ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Симптомы и синдромы	кол-во	%
1. Синдром Клиффорда	7	8
2. Конъюгационная желтуха	36	41.9
3. Физиологическая незрелость	8	9.8
4. Токсическая эритема	59	68.6
5. Половой криз	3	3.5
5. Хроническая внутриутробная гипоксия	16	18.6
7. Множественные стигмы дизэмбриогенеза	9	10.5
8. Мочекислый инфаркт	1	1.2

нестически выявлено, что негативное отношение к молоку отмечено у 43,0% женщин с положительной аллергической настроенностью к данному аллергену и у 18,4% - с отрицательной реакцией к нему. У всех 49 детей с аллергией к белку коровьего молока регистрировалась токсическая эритема - 87,8%, в то время как у детей с отрицательной реакцией данное пограничное состояние встречалось только в 31,4% ($p < 0,001$); при этом увеличение активности аминотрансфераз в сыворотке крови обнаруживалось у 27 из них (55,6%), что свидетельствует о повреждении печени. Повышение активности указанных ферментов наблюдалось только у 7 из 32 матерей (21,9%) с аллергией к белку коровьего молока. Кроме того, у детей с токсической эритемой активность печеночных ферментов была достоверно выше, чем у новорожденных без ее проявлений (АЛТ - $0,39 \pm 0,043$ ммоль/л и $0,29 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,01$; АСТ - $0,45 \pm 0,04$ ммоль/л и $0,31 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования показали достаточно высокую частоту рождения детей с аллергией к белку коровьего молока. Обсуждая механизм данного явления можно предположить следующее:

1. В период беременности может происходить сенсibilизация плода белком коровьего молока в результате проникновения его через плацентарный барьер (Новиков Д. К., 1991).

2. Сенсibilизация к белку коровьего молока развивается у матерей в период беременности и передается с помощью клеток или иммуноглобулинов через плацентарный барьер плоду.

Полученные нами данные позволяют отвергнуть первую гипотезу, основывающуюся на представлении о специфической, в отрыве от материнского организма, внутриутробной сенсibilизации плода белком коровьего молока. При этом следует учитывать выраженную зависимость между аллергическими проявлениями у матери и ребенка. У большинства матерей с аллергией к белку коровьего молока рождались дети с аналогичной настроенностью.

Из этого факта вытекает вывод, что материнский организм осуществляет передачу зародышу аллергической настроенности к белку коровьего молока. Однако передача данного свойства с помощью иммуноглобулинов класса Е, ответственных за данную реакцию, через плацентарный барьер невозможна, так как последний для них непроницаем (Йегер Л., 1990; Firer M. A. с соавт.

1987). Отсюда следует, что **основными** носителями аллергии являются **иммунокомпетентные** клетки матери. Проникновение материнских лимфоцитов к плоду осуществляется и в нормальных условиях, так как иммунная система матери принимает активное участие в формировании иммунной **системы** потомства, о чем свидетельствуют результаты экспериментальных исследований (Бандажевский ЕЯ и соавт., 1989).

Следствием аллергической настроенности к белку коровьего молока новорожденного ребенка в большом числе случаев является повреждение печени, о чем свидетельствует **увеличение** активности аланин- и аспартатаминотрансфераз **и** развитие желтухи. Обращает на себя внимание также возникновение токсической эритемы. У матерей же с аллергией к указанному белку повреждение печени наступало в незначительном числе случаев. Это, на наш взгляд, связано с большей уязвимостью печеночных клеток у плодов и **новорожденных**, по сравнению с таковыми у их матерей, **при** воздействии комплекса антиген-антитело, или веществ, образующихся в результате действия его на другие ткани или клетки.

Учитывая полученные данные, у **новорожденных** детей с аллергией к белку коровьего молока можно прогнозировать повреждение печени. А у детей с патологией печени и токсической эритемой в качестве этиопатогенетического фактора в ряде случаев может выступать аллергия к белку коровьего **молока**.

Таким образом, экспериментальные исследования **показали**, что внутриутробное воздействие бактериального **липолисахарида** пирогенала вызывает у потомства беспородных белых крыс отличную от контроля реакцию на белок коровьего молока. Эта реакция отражает аллергическую настроенность **организма** к данному агенту. Полученные данные свидетельствуют о том, **что** состояние непереносимости к белку коровьего молока экспериментально воспроизводится у мышевидных грызунов (**беспородных белых крыс**), подвергшихся в период внутриутробного развития воздействию бактериального липополисахарида пирогенала. Известно, что данный агент, а также его аналоги, нарушая иммунологические взаимоотношения в системе мать-плод, вызывают **иммунодефицитные** состояния у потомства (Бандажевский Ю. К., 1987; 1989). Это происходит на фоне различной степени выраженности изменений со стороны других органов и систем. На наш взгляд, для лаллергизация экспериментальных животных банальным пищевым агентом - белком



коровьего молока становится возможным из-за нарушения кг операции Т звена клеток **иммунной** системы, в частности из-за недостатка продукции Т-супрессоров. Это подтверждают и исследования Э. В. Гюллинга и соавт. (1986).

При развитии непереносимости к белку коровьего молока при его пероральном поступлении одним из **эффекторных** органов является печень. Возможно это происходит и из-за того, что пирогенал, моделируя состояние иммунодефицита у развивающегося потомства, предшествующее аллергии, нарушает и формирование печени (Вандажеский КХ И., 1987). Отсюда можно предположить, что в случае внутриутробных инфекций, вызванных **грамотрицательной** микрофлорой, есть вероятность возникновения **иммунодефицитного** состояния с последующей аллергической реакцией на **банальные** агенты и, вследствие этого, повреждением печени. Повреждение печени может быть обусловлено также тем, что всасываемые в **желудочнокишечном** тракте молекулы белка коровьего молока по портальной системе прежде всего попадают в этот орган, где и взаимодействуют с реакинами. Таким образом, в развитии аллергии к белку коровьего молока у развивающегося потомства четко прослеживается роль материнского организма, в частности, в формировании неполноценной иммунной системы,

Результаты **экспериментальных** исследований **дополняются** сведениями, полученными в **клинике** при изучении аллергии к белку коровьего молока у новорожденных детей и **их** матерей. Была выявлена тесная связь между матерью и ребенком в отношении аллергической настроенности к белку коровьего молока. При этом в подавляющем большинстве случаев у матерей с аллергией к указанному белку **рождались** дети **с** аналогичной реакцией. Клинические наблюдения показали, что дети могут **рождаться с аллер-**

и сыворотка их крови **активно** взаимодействовать с молочным аллергеном **и** вызывать **дегрануляцию** клеток-мишеней. Это свидетельствует о том, что мать осуществляет передачу плоду аллергической настроенности к белку коровьего молока **в** период беременности. В качестве материального начала скорее всего выступают **иммунокомпетентные** клетки - **В-лимфоциты**, так как передача **IgE-реактивов**, иммуноглобулинов, **участвующих** в аллергической реакции, через плацентарный барьер невозможна (Л. Йегер, 1990). Указанные клетки продуцируют в организме плода **иммуноглобулины**, ко-

торые и связываются с поступающим в организм антигеном.

Таким образом, сопоставляя результаты экспериментальных и клинических исследований, можно сделать заключение о прямой зависимости потомства от состояния материнского организма в отношении аллергической настроенности к белку коровьего молока. Это состояние может быть врожденным и передаваться в период беременности с помощью **иммунокомпетентных** клеток при **наличии** врожденных дефектов иммунной системы, **обусловленных** воздействием бактериальных агентов на систему мать-плод. При этом четко прослеживается основная роль материнского **организма**.

Проведенные исследования позволяют наметить комплекс мероприятий по разработке методов профилактики и лечения ряда патологических состояний у новорожденных детей, таких в частности, как токсическая эритема, повреждение печени с развитием желтушного синдрома. Диагностика аллергии к белку коровьего молока у новорожденного ребенка позволяет предупредить ряд его заболеваний.

В связи с этим считаем **возможным рекомендовать** определение аллергической настроенности к белку коровьего молока с помощью реакции **дегрануляции** тучных клеток у беременных женщин и их новорожденных **детей**.

ВЫВОДЫ

1. Развитие **аллергии** к белку коровьего молока в **постнатальном** онтогенезе определяется **состоянием** материнского организма и иммунологических взаимоотношений в системе мать-плод.

2. У потомства беспородных белых крыс, получавших бактериальный липополисахарид пирогенал на 11-й день беременности в дозе 1000-1500 **мг/кг**, многократный контакт с белком коровьего молока **вызывает** выраженную реакцию к нему.

3. При моделировании состояния сенсибилизации к белку коровьего молока у потомства беспородных белых **крыс**, подвергшихся в период беременности воздействию бактериального липополисахарида пирогенала, наиболее эффективным **является** сочетание перорального и парентерального **путей** воздействия.

4. Результатом сенсибилизации белком коровьего молока является повреждение печени, степень выраженности которого зависит от продолжительности **перорального** поступления данного

агента на фоне его парентерального введения.

5. Аллергическая реакция на **белок коровьего** молока определяется отношением к нему материнского организма, в связи с чем у матерей с положительной настроенностью в подавляющем **большинстве** случаев рождались дети с высоким уровнем сенситизации.

6. У новорожденных от матерей, страдающих непереносимостью коровьего молока, но продолжающих употреблять его и творог во время беременности, достоверно чаще имеет место токсическая эритема,

7. Следствием аллергии к белку коровьего молока у детей является развитие **токсической** эритемы или повреждение печени, о чем свидетельствует увеличение активности аминотрансфера? (в 55,6% случаев) в сыворотке крови.

6. Результаты проведенных **исследований**, показавших основную **роль материнского организма** в формировании аллергии к белку коровьего молока у новорожденных детей, могут быть использованы в клинике для предупреждения и лечения ряда заболеваний новорожденных.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО
ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. БАНДАЖЕВСКИЙ Ю. И. , СЛОВОДСКАЯ Н. С. , ПАЛЬЦЕВА А. И. Аллергия к белку коровьего молока и ее последствия у новорожденных и их матерей //Здравоохранение Белоруссии. - 1992. - N 4. С. 15-16
2. БАНДАЖЕВСКИЙ Ю. И. , СЛОВОДСКАЯ Н. С. , ПАЛЬЦЕВА А. И. , КАПИТОНОВА Э. К. Поражение печени и почек у потомства белых крыс, подвергшихся в период беременности воздействию пирогенала // Здравоохранение Белоруссии, 1991. - N 10. - С. 29 - 30.
3. БАНДАЖЕВСКИЙ Ю. И. , СЛОВОДСКАЯ Е. С. , ПАЛЬЦЕВ А. И. , КАПИТОНОВА Э. К. , ТРОЯН Э. И. , ТАРАСЮК И. В. Влияние пирогенала на состояние печени у потомства белых крыс. Ред. "Фармакология и токсикология" АМН СССР. М. , 1991г. Рукопись деп. в ВИНИТИ 28.10. 91 г. N 4114-В.
4. БАНДАЖЕВСКИЙ Ю. И. , ПАЛЬЦЕВ А. И. , СЛОВОДСКАЯ Е. С. , КАПИТОНОВА Э. К. , КУЗНЕЦОВ Е. К. Роль иммунной системы матери в возникновении врожденных нарушений иммунитета. Тез. 5 съезда Белорусского научного медицинского общества акушеров-гинекологов и неонатологов. 1991. - С. 241 - 242
5. ТРОЯН Э. И. , ТАРАС И. Е. , СЛОВОДСКАЯ Е. С. Особенности постнатального развития белых крыс при введении пирогенала в период беременности. Материалы 6 Гродненской областной конференции молодых ученых и специалистов "Наука - практике". 1990. - С. 74

Подписано к печати 19.11.1993 г. Бумага мн. аппаратов
60X84. 1/16, 0,7 л.л. Заказ 206. Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринте Гродненского государственного
медицинского института. Гродно. Горького-80